Münster 1936 No 164 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Inſtitut
der Weſtfälischen Wilhelms-Universität zu Münſter i. Weſtf.

Über die Einwirkung von Tyramin auf den Blutzuckergehalt

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Weſtfälischen Wilhelms-Universität Münſter / Weſtf.

vorgelegt von
Ernst König
aus Neuwied

1936

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grübe, Werne a. d. Lippe.

Dekan: Professor Dr. med. K. W. Jötten

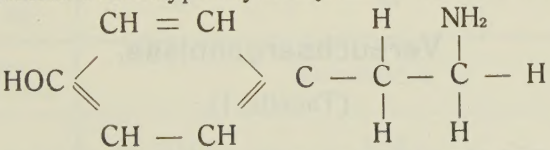
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Intravenös injizierte Zuckerlösung bleibt nur vorübergehend im Blute nachweisbar, weil der Organismus das Bestreben hat, den Zuckergehalt des Blutes auf gleicher Höhe zu halten. Ein Teil des Zuckers wird mit dem Harn ausgeschieden, die Hauptmenge aber im Körper verarbeitet. Durch die Hyperglykämie erfolgt eine vermehrte Insulinausschüttung. Die Folge ist gesteigerte Glykogenbildung in der Leber und vermehrter Zuckerabbau.

Bei Verfolgung der Zuckerkurve bis zur Norm stellte Jüttemann[1]) fest, daß pro kg Kaninchen eine bestimmte Menge, die weitgehend unabhängig ist von der injizierten Zuckermenge und die im Durchschnitt 2,43 g beträgt, pro Stunde zum Verschwinden gebracht wird. Diese Fähigkeit des Organismus, injizierten Zucker zu verarbeiten ist von verschiedenen Faktoren abhängig; zunächst vom Kohlenhydratstoffwechsel selbst, also von der Funktion des Pankreas, der Nebennieren und der Schilddrüse mit ihren Inkreten. Daneben ist die Höhe des Stoffwechsels von Einfluß; denn alle Vorgänge, die mit Stoffwechselsteigerung einhergehen, steigern die Zuckerverbrennung. Auch hat die Leberfunktion maßgebenden Einfluß auf die Höhe des Zuckerschwundes wie seine Herabsetzung bei Phosphorvergiftung zeigt. Endlich ist der Zuckerschwund vom vegetativen Nervensystem abhängig und somit veränderlich durch vegetative Gifte (Zipf und Lesser)[2]).

Das Tyramin-Paraoxyphenylaethylamin von der Formel



das an der Giftwirkung des defibrinierten Blutes maßgebend beteiligt ist und nach Freund[3]) in der Wirkungsweise gleich

[1]) Jüttemann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1930, Bd. 156, S. 253
Freund: ebenda 1931, Bd. 160, S. 124
[2]) Zipf und Lesser: Biochem. Z. 1923, Bd. 140, S. 612
[3]) Freund: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 180, S. 189, 1936

ist mit dem Spätgift, hat die Fähigkeit, die Körpertemperatur zu erhöhen und die Adrenalinwirkung auf den Blutzucker zu verstärken. Es erhebt sich zunächst die Frage, ob das Tyramin analog dem Adrenalin auch eine Hyperglykämie erzeugen kann, ferner ob die normale Zuckerkurve nach intravenöser Zufuhr von Zucker durch Tyramin verändert wird. Es könnte der normale Zuckergehalt nach kürzerer oder längerer Zeit wieder erreicht werden.

Versuchsanordnung.

Die Versuche wurden nur an Kaninchen gemacht, die in normalem Futterzustand waren und 24 Std. gehungert hatten. Da einfach destilliertes Wasser Temperatursteigerung macht, wurde für die Auflösung des Zuckers nur in Quarzkolben doppelt destilliertes Wasser genommen, das jedesmal frisch bereitet wurde. Die Blutentnahmen wurden für die ersten Versuche nach 30, 60, 120, 180, 240 Minuten, bei den Untersuchungen über den Zuckerschwund nach 60, 90, 120 und 150 Minuten vorgenommen. Die Blutzuckerbestimmung wurde nach der Methode von Hagedorn-Jensen angestellt, und zwar wurden jedesmal drei Kontrollbestimmungen gemacht und daraus der Mittelwert gebildet. Zunächst wurde 10 mg salzsaures Tyramin intravenös gegeben und dann die Mengen gesteigert bis 100 mg. Zum Vergleich folgen dann einige Versuche mit adrenalinähnlichen Stoffen und zwar Sympatol, Ephedrin, Oxin und Corbasil.

Da die Wirkung des Tyramins in den ersten Versuchen 2-3 Std. dauerte, wurde bei den Untersuchungen über seine Einwirkung auf den Zuckerschwund das Tyramin gleichzeitig mit dem Traubenzucker gegeben.

Versuchsergebnisse.

(Tabelle 1)

Der Versuch 1 zeigt nach anfänglicher Blutzuckersenkung in der ersten halben Stunde eine leichte Hyperglykämie in der ersten und zweiten Stunde. Dann fällt die Kurve zu dem Anfangswert ab und geht nach 360 Minuten auf 0,08 % herunter. Der zweite Versuch zeigt eine mäßige Hyperglykämie nach 30 Min. Nach der Blutentnahme ging das Tier ein. In Versuch 3 ist keine Blutzuckersteigerung vorhanden.

Tabelle 1.

Kaninchen Nr.	1	2	3
Gewicht in g	2430	2470	2490
Injektion von Tyramin in mg	10	20	20
Zeit der Blutentnahme in Min.	Blutzucker in %		
0	0,12	0,08	0,11
30	0,11	0,12	0,10
60	0,13	—	0,10
120	0,13	—	0,11
180	0,12	—	0,10
240	0,12	—	0,11
360	0,08	—	0,11

(Tabelle 2)

Versuch 1 und 2 zeigen eine leichte Hyperglykämie mit nachfolgender Hypoglykämie. In Versuch 3 folgt auf die anfängliche Hyperglykämie eine Rückkehr zur Norm und nach 180 Min. eine bleibende geringe Blutzuckersteigerung.

Tabelle 2.

Kaninchen Nr.	1	2	3
Gewicht in g	2530	2240	2600
Injektion von Tyramin in mg	50	50	50
Zeit der Blutentnahme in Min.	Blutzucker in %		
0	0,11	0,10	0,08
30	0,13	0,11	0,08
60	0,12	0,10	0,09
120	0,12	0,10	0,08
180	0,10	0,09	0,10
240	0,08	0,09	0,10
360	0,09	0,09	0,10

Tabelle 3.

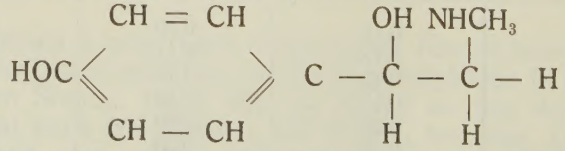
Kaninchen Nr.	1	2	3	4
Gewicht in g	2530	2500	2370	2400
Injektion von Tyramin in mg	100	100	100	100
Zeit der Blutentnahme in Min.	Blutzucker in %			
0	0,09	0,10	0,12	0,07
30	0,14	0,12	0,14	0,09
60	—	0,12	0,14	0,12
120	0,13	0,10	0,14	0,10
180	0,12	0,10	0,12	0,10
240	0,10	0,12	0,12	0,10
360	—	—	0,12	0,10

Versuch 1 ergibt eine deutliche Hyperglykämie mit Abfall bis fast zur Norm, ebenso Versuch 3. Der höchste Wert ist in Versuch 1—3 schon nach 30 Min. erzielt, während er bei Versuch 4 erst in 60 Min. erreicht wird.

Man kann also zusammenfassend sagen, daß das Tyramin in Dosen von über 10 mg pro Tier den Zuckergehalt des Blutes vorübergehend erhöht, und zwar machen Dosen von unter 50 mg eine Hyperglykämie mit anschließendem Abfall zur Norm und darunter, während die nachfolgende Hypolglykämie nach 100 mg. vermißt wird. Der Zeitpunkt, an dem die Zuckerkurve ihren Höhepunkt erreicht, ist nicht einheitlich. In den meisten Fällen ist er jedoch schon nach 30 Min. erreicht.

Zum Vergleich folgen nun einige Versuche. in denen Zuckerbestimmungen gemacht sind nach Injektion von Sympatol, Ephedrin, Oxin und Corbasil.

Sympatol = p-oxyphenylmethylaminoäthanol



macht ähnlich wie das Adrenalin Blutdruckerhöhung durch Gefäßkontraktion, ist in der Wirkung aber nicht so stark. Eine inverse

Sympatolwirkung, Blutdrucksenkung nach vorhergender Steigerung, tritt nicht auf. Eine Beschleunigung der Pulsfrequenz findet nicht statt, auch ist die auftretende Hyperglykämie nur geringfügig. Sympatol wirkt als Gefäßmittel zuverlässiger und anhaltender als das Adrenalin. Außerdem ist es als Phenolabkömmling ebenso wie Tyramin widerstandsfähiger gegen das Alkali des Darmsaftes, und kann daher auch peroral gegeben werden.

Tabelle 4.

Kaninchen Nr.	1	2	3
Gewicht in g	2450	2430	2240
Injektion von Sympatol in mg	30	60	60
Zeit der Blutentnahme in Min.	Blutzucker in %		
0	0,10	0,11	0,09
30	0,11	0,13	0,14
60	0,14	0,13	0,12
120	0,14	0,14	0,12
180	0,12	0,14	0,13
240	—	0,14	0,12
360	—	0,11	0,15

Bei allen drei Versuchen ist die Einwirkung auf den Blutzucker eindeutig, wenn auch der Kurvenablauf verschieden ist. In allen tritt eine Hyperglykämie auf.

In der folgenden Tabelle folgen zwei Versuche mit je 25 mg Ephedrin.

Das Ephedrin = phenyl-methyl-amino-methyläthanol wirkt hauptsächlich auf die Gefäße. Die Blutdruckerhöhung ist hier anhaltender als beim Adrenalin. Auch das Ephedrin kann wie das Sympatol peroral gegeben werden. Es wird als Benzolabkömmling im Darm nicht zersetzt und kann durch Erhitzen sterilisiert werden, während das Adrenalin hierbei zerstört wird. Ephedrin hat sich besonders zur Behandlung des Heuschnupfens bewährt. Bei Verfolgung der Zuckerkurve fand Nagel[4]), daß nach

[4]) Nagel: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1925, Bd. 110, S. 138

20 mg eine geringfügige, nach 50 mg Ephedrin eine deutliche Hyperglykämie auftrat, während 0,1 mg Adrenalin den Blutzucker in 15 Min. von 150 auf 240 mg % steigerte.

Tabelle 5

Kaninchen Nr.	1	2
Gewicht in g	2600	2400
Injektion von Ephedrin in mg	25	25
Zeit der Blutentnahme in Min.	Blutzucker in %	
0	0,08	0,09
30	0,10	0,11
60	0,10	0,11
120	0,10	0,08
180	0,10	—
240	0,08	—
360	0,09	—

Schon 25 mg Ephedrin machen Hyperglykämien, die beim Tyramin erst in hohen Dosen erzielt wurden. In Versuch 2 war nach 180 Minuten kein Blut mehr zu bekommen.

Tabelle 6.

Kaninchen Nr.	1	2	3	4
Gewicht in g	2680	2400	2250	2500
Injektion von Oxin in mg	0,05	0,10	0,10	0,15
Zeit der Blutentnahme in Min.	Blutzucker in %			
0	0,14	0,08	0,12	0,08
30	0,15	0,10	0,15	0,10
60	0,14	0,10	0,15	—
120	0,14	0,09	0,12	—
180	0,13	0,10	0,08	—
240	0,12	0,08	0,08	—
360	0,13	0,08	0,08	—

Das Oxin = 8 Oxychinolin hat nach Grabbe[5]) eine Stoffwechselsteigerung zur Folge, die ihr Maximum 1 — 2 Tage nach der Injektion erreicht. Es wird im Organismus fast vollständig in der Leber durch Paarung an Schwefelsäure entgiftet und im Harn ausgeschieden. Tabelle 6 zeigt seine Einwirkung auf den Blutzuckerspiegel.

Injektion von 0,05 Oxin macht nur eine unwesentliche Steigerung des Blutzuckers aus. Bei Versuch 2 und 3 wurde 0,1 mg Oxin gegeben. Die Hyperglykämie ist schon deutlicher. Eine weitere Steigerung in Versuch 4 vertrug das Tier nicht mehr.

Corbasil = Ortho-dioxyphenylpropanolamin ist wie Adrenalin gegen Alkali sehr empfindlich. Es ist chemisch der nächste Verwandte des Adrenalins, ein Brenzkatechinabkömmling. Es wird in der Zahnmedizin als Zusatz zu Novocain verwendet. Im Gegensatz zu Adrenalin soll es keine Gewebsnekrosen hervorrufen, die auf einem Dauerspasmus der Gefäße beruhen. Wegen der leichten Zersetzlichkeit muß die Lösung immer frisch angesetzt werden. Daß es eine Hyperglykämie erzeugen kann, zeigen folgende Versuche.

(Tabelle 7).

Kaninchen Nr.	1	2	3	4
Gewicht in g	2430	2500	2370	2600
Injektion von Corbasil in mg	1	1	1	2
Zeit der Blutentnahme in Min.	Blutzucker in %			
0	0,10	0,08	0,10	0,09
30	0,15	0,10	0,15	0,12
60	0,14	0,10	0,13	0,14
120	0,12	0,10	0,12	0,15
180	0,11	0,10	0,10	—
240	0,09	0,08	0,10	—
360	0,10	0,08	0,10	—

In dieser Versuchsanordnung erhielten die Tiere in Versuch 1 — 3 1 mg Corbasil, in Versuch 4, 2 mg. Tier 1 und 3 reagierten mit einer deutlichen Hyperglykämie, die nach 30 Min.

[5]) Grabbe: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 137, S. 103

ihren Höhepunkt hatte und nach ungefähr 180 Min. wieder zu normalen Werten abfiel. In Versuch 2 war die Reaktion weniger stark, aber von längerer Dauer. Das Tier 4, das 2 mg Corbasil bekommen hatte, zeigte bei den ersten drei Entnahmen eine sich steigernde Blutzuckervermehrung und ging dann ein.

Das Adrenalin selbst, das schon in Mengen von 0,1 mg den Blutzucker auf fast das doppelte der Normalwerte ansteigen läßt, wird in seiner Wirkung von keinem der anderen Mittel erreicht. Eine dementsprechende Steigerung der Dosen vertragen die Tiere nicht. Das Tyramin macht zwar eine leichte Hyperglykämie, aber erst in viel größeren Dosen als die adrenalinähnlichen Stoffe.

In den folgenden Versuchen soll nun die Einwirkung des Tyramins auf den Blutzuckerschwund untersucht werden. Es wurden 4 g Dextropur gespritzt. Um eine Temperatursteigerung zu verhüten, wurde der Zucker, wie schon erwähnt, in 20 ccm frischem doppeltdestillierten Wassers aufgelöst. Dann wurden nach 5 Tagen demselben Tier 50 mg Tyramin + 4 g Dextropur gegeben. Erwähnt sei nur, daß das Ohr, in das die Zuckerlösung injiziert worden war, sorgfältig abgedeckt wurde gegen das andere Ohr, dem das Blut entnommen wurde. Es fanden sich folgende Werte.

Tabelle 8.

Kaninchen Nr.	1		2	
Gewicht in g	2430		2530	
Injektion von	4 g Dextropur	50 mg Tyramin + 4 g Dextropur	4 g Dextropur	50 mg Tyramin + 4 g Dextropur
Zeit der Blutentnahme in Min.	Blutzucker in %			
0	0,11	0,09	0,11	0,08
60	0,28	0,14	0,22	0,22
90	0,14	0,11	0,16	0,18
120	0,11	0,10	0,11	0,11
150	0,12	0,12	0,09	0,11
180	0,11	—	0,10	—

Da der Zuckerschwund sich aus dem Verhältnis des abgebauten Zuckers und der Zeit, in der dies erfolgt, zusammensetzt, kommt es hier darauf an, wann die Zuckerkurve wieder zur Norm

abfällt oder wenigstens ihren tiefsten Stand nach der Injektion erreicht. Diese Zeit beträgt für Versuch 1 120 Min., nach Tyramin + Zuckerzufuhr liegt der tiefste Punkt der Zuckerkurve auch bei 120 Min. Die entsprechenden Zahlen in Versuch 2 sind ebenfalls 120 Min. und für die zweite Bestimmung muß man auch den Wert von 120 Min. einsetzen, da die Kurve nicht weiter abfällt. Die Höhe der Hyperglykämie ist einmal bei reiner Zuckerzufuhr höher, einmal bei Tyramin + Dextropur.

In der folgenden Tabelle ist wieder dieselbe Anordnung.

Tabelle 9.

Kaninchen Nr.	3		4	
Gewicht in g	2920		2680	
Injektion von	4 g Dextropur	50 mg Tyramin + 4 g Dextropur	4 g Dextropur	50 mg Tyramin + 4 g Dextropur
Zeit der Blutentnahme in Min.	Blutzucker in %			
0	0,09	0,12	0,11	0,10
60	0,23	0,26	0,15	0,23
90	0,16	0,17	0,13	0,19
120	0,14	0,14	0,11	0,11
150	0,09	0,12	—	0,10

Im Versuch 3 ist der Zuckerschwund in beiden Fällen gleich, der Normalwert ist in 150 Min. erreicht. Auch ist die Höhe der Hyperglykämie gleich, wenn man die verschiedenen Anfangswerte berücksichtigt. In Versuch 4 geht die zweite Kurve sogar 30 Min. später zum Normalwert zurück als die erste.

In der Tabelle 10 zeigen die Kurven ein entgegengesetztes Verhalten, indem in Versuch 5 nach Zuckerinjektion die Dauer der Hyperglykämie kürzer ist als nach 50 mg Tyramin + 4 g Dextropur, während in Versuch 6 das Umgekehrte der Fall ist.

Tabelle 10.

Kaninchen Nr.	5		6	
Gewicht in g	2600		2240	
Injektion von	4 g Dextropur	50 mg Tyramin + 4 g Dextropur	4 g Dextropur	50 mg Tyramin + 4 g Dextropur
Zeit der Blutentnahme in Min.	Blutzucker in %			
0	0,10	0,10	0,10	0,10
60	0,13	0,16	0,17	0,15
90	0,10	0,13	0,12	0,09
120	0,10	0,10	0,10	0,10

Es folgen noch 2 Versuche derselben Art.

Tabelle 11.

Kaninchen Nr.	7		8	
Gewicht in g	2670		4000	
Injektion von	4 g Dextropur	50 mg Tyramin + 4 g Dextropur	4 g Dextropur	50 mg Tyramin + 4 g Dextropur
Zeit der Blutentnahme in Min.	Blutzucker in %			
0	0,12	0,12	0,09	0,09
60	0,16	0,18	0,15	0,16
90	0,12	0,13	0,12	0,14
120	0,10	0,11	0,09	0,11

Hier zeigt sich im Versuch 7, daß die durch Dextropur allein ausgelöste Hyperglykämie bereits nach 90 Min. verschwunden ist, während die durch Dextropur + Tyramin entstandene zwischen 90 und 120 Minuten wieder auf normale Werte zurückgeht. Im letzten Versuch ist nach 120 Min. der Ausgangswert

wieder erreicht bei Zuckerinjektion, nach Tyramin + Dextropur ist der Blutzuckerspiegel nach 120 Minuten noch höher als der erste Wert.

Betrachtet man nun noch einmal die Versuche 1 — 8 (Tabelle 8 — 11), so ist die Hyperglykämie gleichzeitig beendet in einem Fall (Tabelle 9, Versuch 3). Eine Beschleunigung des Zuckerschwundes durch Tyramin fand sich ebenfalls in einem Fall (Tabelle 10, Versuch 6). Eine Verzögerung fand sich in drei Fallen (Tabelle 9, Versuch 4; Tabelle 10, Versuch 5 und Tabelle 11, Versuch 7). In den übrigen drei Fällen wurde der ursprüngliche Blutzuckerspiegel nicht wieder erreicht, sondern die zuletzt bestimmten Werte waren noch höher.

Zusammenfassung.

Tyramin steigert nur in hohen toxischen Gaben den Blutzuckergehalt. Auf die Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung hat es keinen Einfluß. Die Adrenalinersatzmittel Corbasil, Oxin, Ephedrin und Sympatol bewirken im Gegensatz zum Adrenalin nur eine geringe Hyperglykämie.

Lebenslauf.

Ich, Ernst König, Sohn des Oberpostinspektors Heinrich König und seiner Ehefrau Helene geb. Mörder wurde am 12. Februar 1910 zu Neuwied geboren. Von 1920 ab besuchte ich das Städt. Realgymnasium zu Münster, an dem ich Ostern 1929 die Reifeprüfung bestand. Zunächst studierte ich 2 Semester Zahnheilkunde und dann Medizin an der Universität Münster. Dort bestand ich 1932 die ärztliche Vorprüfung. In den klinischen Semestern studierte ich in Wien, Berlin und Münster und legte im Sommer-Semester 1935 in Münster mein Staatsexamen ab.